



TITLE:

Translation of Hepatitis A Virus IRES Is Upregulated by a Hepatic Cell-Specific Factor(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Sadahiro, Akitoshi

CITATION:

Sadahiro, Akitoshi. Translation of Hepatitis A Virus IRES Is Upregulated by a Hepatic Cell-Specific Factor. 京都大学, 2019, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2019-03-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21654>

RIGHT:

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	貞 廣 暁 利
論文題目	Translation of Hepatitis A Virus IRES Is Upregulated by a Hepatic Cell-Specific Factor (A型肝炎ウイルス IRES 依存的翻訳は肝臓特異的因子により活性化される)		
(論文内容の要旨)			
<p>真核生物の mRNA に書き込まれた遺伝情報の翻訳は、一般的に、mRNA の 5'末端の cap 構造が翻訳開始因子 4E (Eukaryotic initiation factor 4E; eIF4E) によって認識されることから開始され、cap 依存的翻訳機構として知られる。一方で、RNA ウイルスの中には cap 依存的翻訳機構に従わず、その遺伝子発現に特殊な翻訳機構を利用するものが存在する。A 型肝炎ウイルス (HAV) は、ゲノムとして保持する+鎖型一本鎖 RNA が 5'末端の cap 構造を欠くため、宿主である真核生物が行う cap 依存的翻訳制御を受けない。そこで、HAV は mRNA の 5'非翻訳領域に存在する Internal Ribosome Entry Site (IRES)を利用してリボソームを mRNA 上に呼び込み、翻訳を開始させる。この IRES 依存的翻訳の活性化には、IRES <i>trans</i>-acting factors (ITAFs) と総称される宿主因子を必要とし、HAV の場合、PTB や PCBP2 が同定されている。また、興味深いことに、HAV の mRNA は 5'末端に cap 構造を保持しないにも関わらず、翻訳の活性化に eIF4E を必要とすることが知られている。</p> <p>HAV は、急性肝炎の原因となるウイルスであり、その増殖は主に肝臓において行われる。HAV が示すような、ウイルスが特定の組織や細胞に感染し増殖する性質"tropism"は、様々な要因によって決定づけられ、その要因の代表的なものとして、組織特異的に発現するウイルス受容体を介した組織特異的なウイルス感染が挙げられる。HAV に関しても HAV 受容体に着目して研究が進められてきたが、これまでのところ、HAV の tropism を決定づける要因は結論づけられていない。一方で、tropism を生み出すもう一つの要因として、ウイルス mRNA の翻訳制御が注目されている。しかしながら、HAV mRNA の翻訳機構の解析に関しては、未だ解析が不十分であった。そこで、本研究では、HAV mRNA の IRES 依存的翻訳機構に着目し、組織（肝臓）特異的な翻訳制御の解析を試みた。</p> <p>まず、肝臓細胞（ヒト肝細胞癌由来培養細胞・Huh-7）と非肝臓細胞（ヒト子宮頸癌由来培養細胞・HeLa）を用いた <i>in vitro</i> 翻訳系を構築し、HAV IRES 依存的翻訳の解析を行った。その結果、肝臓細胞抽出液中で HAV IRES 依存的翻訳の翻訳効率が高いことが明らかとなった。また、HAV IRES 依存的翻訳の肝臓細胞抽出液特異的な活性上昇は、mRNA の 3'末端 poly(A)鎖非依存的に引き起こされていることを明らかにした。さらに、肝臓細胞抽出液と非肝臓細胞抽出液を混合した細胞質抽出液を用いた <i>in vitro</i> 翻訳解析から、肝臓細胞抽出液中の翻訳効率上昇は、肝臓特異的な因子がアクチベーターとして働くことによって引き起こされていることが明らかとなった。以上のことから、肝臓における HAV の翻訳活性化が、HAV の肝臓への tropism を生み出す要因の一つである可能性が示唆された。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>急性肝炎の原因の一つである A 型肝炎ウイルス (HAV) は、肝臓に対する tropism を示すことが知られているが、これまでのところ肝臓に対する tropism を生み出す要因は明らかにされていない。本論文において申請者らは tropism を生み出す要因の一つとして、HAV mRNA が受ける IRES 依存的翻訳制御に着目し、その組織特異的な翻訳制御の解明に取り組んだ。</p> <p>本論文では、構築した HeLa 細胞と Huh-7 細胞の <i>in vitro</i> 翻訳系を用いた解析から、HAV IRES 依存的翻訳は非肝臓細胞抽出液よりも、肝臓細胞抽出液において効率よく行われることが示されている。更に、HeLa 細胞抽出液と Huh-7 細胞抽出液を混合した細胞質抽出液を用いた <i>in vitro</i> 翻訳解析から、HAV IRES 依存的翻訳の肝臓細胞抽出液特異的な活性上昇は、肝臓特異的因子により引き起こされることを示唆している。また、poly(A)を除いたレポーターmRNA を用いた翻訳解析より、肝臓特異的な翻訳活性の上昇は、poly(A)鎖非依存的であることが示された。</p> <p>以上の研究は、HAV IRES 依存的翻訳の肝臓特異的制御機構の解明に貢献し、HAV が示す肝臓への tropism の解明に寄与するものと考えられる。また、HAV の標的組織における翻訳機構を理解することにより、新規作用機序を持つ抗ウイルス薬や診断薬の開発に貢献すると考えられる。更に、肝臓細胞を用いた <i>in vitro</i> 翻訳系構築により、様々な特徴を持った mRNA の肝臓細胞抽出液中の翻訳が解析可能となった。本論文ではこれらの mRNA が受ける肝臓特異的な未知の翻訳制御の解明に貢献し得ることも論じられており、本研究のさらなる発展も期待される。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 31 年 1 月 18 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日以降			